

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ,
СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ**

Р. С. ВАРТАНЯН, Э. А. АДАМЯН и М. А. ШЕЙРАНЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 28 II 2003

Осуществлено взаимодействие 3-фенокси- и 3-нафтокси-1,2-эпоксипропанов с эфирами аминокислот в спирте в условиях кислотного катализа. В качестве катализатора использовалась уксусная кислота.

Библ. ссылок 4.

Данная работа преследует цель — создание потенциальных β -адреноблокаторов путем модификации аминной части молекулы. Введение родственного организму аминокислотного фрагмента в структуру традиционно известных адреноблокаторов, с нашей точки зрения, может привести к соединениям с большей активностью и продолжительностью действия и, возможно, уменьшению зависимости к препарату. Исследовался известный класс β -адреноблокаторов — 1-арилокси-3-аминопропанолов-2, в которых в роли аминной компоненты выступают аминокислотные фрагменты.

С целью получения искомых соединений было изучено взаимодействие 1,2-эпокси-3-феноксипропана I и 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана II [1,2] с этиловыми эфирами 3-бензиламиноуксусной IIIa и 3-бензиламинопропионовой IIIb кислот. Первоначально реакции с аминоэфирами проводились в условиях основного катализа [3,4], в результате которых были получены целевые продукты, очистка которых несколько затруднена вследствие образования смолистых веществ.

В результате разработки условий препаративного получения целевых продуктов нами был предложен способ взаимодействия эпокси-дов с аминоэфирами в 96% спирте с использованием в качестве катализатора уксусной кислоты. В предлагаемых условиях реакция протекает быстрее и практически без образования смолистых веществ.

бензиламинопропионовой кислоты, 0,75 г (0,005 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана и 10 мл этанола кипятят в присутствии 3 капель уксусной кислоты 2 ч. Растворитель отгоняют, продукт перегоняют при т.кип. 226-228°/1 мм. Получают 1,3 г (72,8%) соединения V; R_f 0,59 (ацетон-гептан, 1:1). Найдено, %: С 70,72; Н 7,52; N 3,99. $C_{21}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: С 70,55; Н 7,63; N 3,92. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1,3-1,5 т (3H, CH_2CH_3); 2,8-3,4 м (2H, CH_2CH_3); 3,5-3,8 м [6H, $CH-CH_2-N$, $N-(CH_2)_2$]; 3,9-4,1 м (5H, OCH_2 , CH_2-CH , $N-CH_2-Ph$); 4,3-5,1 уш. с (1H, OH); 6,80-7,4 м (10H, $2C_6H_5$).

В раствор соединения V в ацетоне пропускают сухой газообразный хлористый водород. Выпавшие светло-желтые кристаллы сушат в эксикаторе, т.пл. 106-108°С (этилацетат). Найдено, %: С 64,19; Н 7,01; N 3,69; Cl 9,17. $C_{21}H_{28}NO_4Cl$. Вычислено, %: С 64,02; Н 7,18; N 3,56; Cl 9,00.

Этиловый эфир N-бензил-N-(3-нафтокси-2-гидроксипропил)аминоуксусной кислоты VI. Смесь 0,96 г (0,005 моля) этилового эфира N-бензиламиноуксусной кислоты, 1 г (0,005 моля) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана [4] и 10 мл этанола кипятят в присутствии 3 капель уксусной кислоты 2 ч. После отгонки растворителя при стоянии продукт кристаллизуется, т.пл. 96-99°С (этилацетат). Получают 1,38 г (70,2%) соединения VI; R_f 0,51 (ацетон-гептан, 1:1). Найдено, %: С 73,39; Н 6,79; N 3,75. $C_{24}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: С 73,25; Н 6,93; N 3,56.

Этиловый эфир N-бензил-N-(3-нафтилокси-2-гидроксипропил)-3-аминопропионовой кислоты VII. Аналогично вышеописанному методу V из 1 г (0,005 моля) этилового эфира N-бензиламинопропионовой кислоты, 1 г (0,005 моля) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 10 мл этанола и 3 капель уксусной кислоты получают соединение VII [R_f 0,64 (ацетон-гептан, 1:1)], которое растворением в этилацетате и пропусканием в раствор сухого газообразного хлористого водорода переведено в соответствующий гидрохлорид. Полученные кристаллы фильтруют, сушат в эксикаторе, т.пл. 117-119°С (диизопропиловый эфир). Выход 1,6 г (72,2%). Найдено, %: С 67,51; Н 7,02; N 3,27; Cl 8,15. $C_{25}H_{30}NO_4Cl$. Вычислено, %: С 67,62; Н 6,82; N 3,15; Cl 7,98.

N-Бензил-N-(3-фенокси-2-гидроксипропил)-аминоуксусная кислота VIII. Смесь 0,5 г (0,0015 моля) соединения IV в 0,75 мл этанола и 0,09 г (0,00225 моля) NaOH в 0,42 мл H_2O кипятят 2 ч. Растворитель отгоняют, остаток нейтрализуют водным раствором 0,14 мл (0,00225 моля) уксусной кислоты. В полученную массу добавляют 2 мл этанола, доводят до кипения, охлаждают. Выпавшие светло-желтые кристаллы фильтруют, сушат в эксикаторе; т.пл. 124-126°С (этилацетат). Получают 0,4 г (84,6%) соединения VIII; R_f 0,61 (ацетон-гептан, 1:1). Найдено, %: С 68,64; Н 6,59; N 4,55. $C_{18}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 68,54; Н 6,72; N 4,44. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2,6-2,9 м (2H, NCH_2CH); 3,2 с (2H,

NCH_2COOH); 3,7 с (2H, NCH_2Ph); 3,8-4,0 м (3H, OCH_2 , OCH); 4,3-5,2 уш.с (2H, 2OH); 6,8-7,4 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

N-Бензил-N-(3-феноксипропи)-3-аминопропионовая кислота IX. Смесь 0,2 г (0,00056 моля) соединения V в 0,3 мл этанола и 0,034 г (0,00084 моля) NaOH в 0,2 мл H_2O кипятят 3 ч. Растворитель отгоняют, остаток нейтрализуют водным раствором 0,05 мл (0,00084 моля) уксусной кислоты. В полученную массу добавляют 2 мл этанола, доводят до кипения, охлаждают. Выпавшие кристаллы фильтруют, сушат в эксикаторе; т.пл. 121-123°C (этилацетат). Получают 0,1 г (54,3%) соединения IX; R_f 0,65 (ацетон-гептан, 1:1). Найдено, %: С 69,39; Н 6,87; N 4,39. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 69,27; Н 7,05; N 4,25.

ԱՄԻՆԱԹԻՎԱԶԻՆ ՖԱՐՄԱԿԵՆԱԿԱՆ ՊԱՐԱԴԵՐՄԱՆ ԵՄ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼ β-ԱԳՐԵՆԱԴՐԵՆԲԼՈԿԵՐԻ ՍԵՐԻԵՁԸ

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ, Է. Ա. ԱԴԱՄՅԱՆ և Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆԻԱՆ

Իրականացվել է 3-ֆենօքսի- և 3-նաֆթօքսի-1,2-էպօքսիպրոպանի փոխազդեցությանը ամֆնաթթուների էսթերների հետ ալիիրտում թթվային կատալիզի պայմաններում:

SYNTHESIS OF NEW POTENTIAL β-ADRENOBLOCKERS, WHICH CONTAIN FRAGMENT OF AMINOACIDS

R. S. VARDANIAN, E. A. ADAMYAN and M. A. SHEYRANIAN

The creation of β-adrenoblockers was a good example of the role of fundamental investigations for solution of a particular, applied problems.

The continuation of our investigation in the field of creation of new β-adrenoblockers, realized interaction 3-phenoxy- and 3-naphthoxy-1,2-epoxypropane with of aminoacids in alcohol of acidic catalysis conditions.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] McKillop A., Fiaud J.C., Hug R.P. // Tetrahedron, 1974, v. 30, p. 1379.
- [2] Fairborne A., Gibson G.Ph., Stephens D.W. // J.Chem.Soc., 1965, p. 1932.
- [3] Чижевская И.И., Пансевич-Коляда В.И. // ЖОХ, 1957, вып. 5, т. 27, с. 1495.
- [4] Пономарев Ф.Г., Харенко О.Г., Шавкова М.Ф. // ЖОХ, 1957, вып. 5, т. 27, с. 1226.